

317623



RAN 4019/31-2

317623

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BÀSILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos, a métodos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que tienen por ingrediente activo esencial uno por lo menos de los compuestos que aquí se describen. Los compuestos a
5. que atañe este invento son los compuestos de isoquinolina que llevan un substituyente en el heteroátomo de nitrógeno. Más específicamente, los compuestos a que se refiere este invento pueden designarse como 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-carboxamidinas substituidas o, en alternativa, 1,2,3,4-tetra-
10. hidro-isoquinolin-2-carboxamidinas substituidas. Así pues,

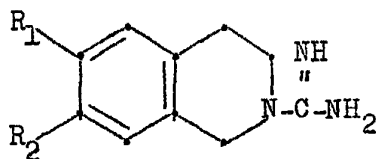
POOR
QUALITY

317623



los compuestos de este invento se eligen en el grupo constituido por los compuestos de la fórmula

5.



en que uno de los radicales R_1 y R_2 representa hidrógeno, alcoxi inferior o hidroxilo y el otro representa hidroxilo,

y sus sales de adición de ácido.

10. La expresión "alcoxi inferior" tal como aquí se usa, abarca los grupos hidrocarburos lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, de preferencia con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metoxi y análogos.

- Compuostos preferidos de la fórmula I anterior son
15. aquellos en los que uno de los símbolos R_1 y R_2 es hidroxilo, mientras el otro de los símbolos R_1 y R_2 es alcoxi inferior, de preferencia metoxi.

- Los compuestos de la fórmula I anterior con compuestos básicos inorgánicos u orgánicos. Así como los ácidos farmacéuticamente aceptables, lo mismo orgánicos que inorgánicos, forman sales de adición de ácido como los halohidratos
- 20.

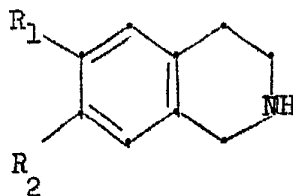


- (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos y fluorhidratos); otras sales de ácido mineral, como sulfatos, nitratos, fosfatos, etc.; alquil- y mono-aril-sulfonatos, como etansulfonatos, toluensulfonatos, bencensulfonatos, etc.; otras sales de ácido orgánico, como acetato, tartrato, maleato, citratos, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

- Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I anterior, pueden ser convertidas en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pasando por las reacciones metatódicas usuales, en virtud de las cuales el anión no aceptable farmacéuticamente se substituye por un anión aceptable farmacéuticamente; o, en alternativa, neutralizando la sal de adición de ácido no aceptable farmacéuticamente y haciendo reaccionar luego la base libre así obtenida con un reactivo que dé un anión aceptable farmacéuticamente.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,5,4-tetrahidro-isoquinolina de la fórmula

20.



II

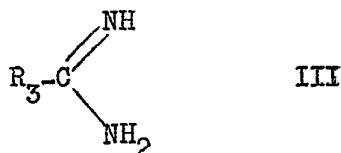


en que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes,

o una sal de adición de ácido de esta isoquinalina, con un compuesto que seca el radical carboxamídico.

- 5. Más particularmente, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con cianamida o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula

10.



donde R₃ se toma del grupo constituido por alquil-mercapto y alcoxi,

15.

y, si se desea, convirtiendo una base resultante en una sal de adición de ácido o una sal de adición de ácido resultante en la base o en otra sal de adición de ácido.

Según una modalidad del procedimiento de este invento,

- 20. los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II anterior con una sal de adición de ácido de 2-alquilo inferior-2-isotiourea. Utilizando una sal de adición de ácido de la 2-alquilo inferior-2-isotiourea, el producto obtenido es
- 25. la correspondiente sal de adición de ácido de un compuesto

317623



- de la fórmula I anterior. No existe ninguna temperatura particular crítica para el buen resultado de esta reacción, y se la puede desarrollar a la temperatura ambiente o a temperatura inferior o superiores a la ambiente. Del mismo modo,
5. se la puede efectuar a la presión atmosférica o con presión reducida o elevada. La reacción debe llevarse a cabo en un medio que sirva de disolvente para los reactivos, y para este fin puede utilizarse cualquier medio disolvente usual apropiado; por ejemplo, la reacción puede efectuarse en un sistema
10. acuoso, un sistema acuosoalcohólico o el sistema acuoso semejante que contiene un disolvente miscible en agua.

- En un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula I anterior, se hace reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con una sal de adición
15. de ácido de 2-alkilo inferior-2-pseudourac. Utilizando una sal de adición de ácido de 2-alkil- inferior-2-pseudourac, el producto obtenido es la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de la fórmula I anterior. No existe temperatura particular crítica para el buen resultado de esta reacción.
20. Se la puede efectuar a la temperatura ambiente o a temperatura superiores o inferior a la ambiente. Se la puede realizar a presión atmosférica o con presión reducida o elevada. De conveniencia, se la efectúa a la presión atmosférica y a una temperatura entre más o menos la ambiente y unos 100°C,
25. y de preferencia entre unos 50°C y unos 80°C. La reacción



debe efectuarse en un medio que sirva de disolvente para los reactivos, y para este fin puede utilizarse cualquier medio disolvente usual apropiado; por ejemplo, dicha reacción puede efectuarse en un sistema acuoso, un sistema acuosoalcohólico

5. o el sistema acuoso semejante que contenga un disolvente miscible en agua.

- Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse también haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de la fórmula II anterior, o sus sales de adición de ácido, con cianamida. Esta reacción puede realizarse con disolvente
10. o sin él, por ejemplo, puede fundirse con cianamida una sal de un compuesto de la fórmula II anterior. Sin embargo, es ventajoso efectuar la reacción en un disolvente inerte, por ejemplo en un hidrocarburo aromático como el tolueno, el
15. xileno o análogos. Cuando se usa disolvente, y el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar en forma de una sal suya, la sal no entra en solución en la mezcla reaccional, pero la reacción se desarrolla de manera heterogénea y da un compuesto de la fórmula I anterior. La reacción con cianamida puede efec-
20. tuarse también en otros disolventes; por ejemplo, es conveniente efectuar la condensación con la cianamida en agua, en un alcohol inferior o en una solución acuoso-alcohólica inferior. Cuando la reacción se efectúa en un hidrocarburo aromático, es conveniente efectuarla en reflujo. Sin embargo, la reacción puede efect-
25. uarse a temperatura más baja, por ejemplo a unos 100°C o más.

317623



Si en alguna de las modalidades anteriores se obtiene una sal de adición de ácido, ésta puede ser convertida en la base o en otra sal de adición de ácido por métodos convencionales.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles como hipotensores. Por ejemplo disminuyen la presión de la sangre en animales tales como las ratas, los ratones, los gatos y los perros.
10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía oral o parenteral con dosificación ajustada a los requerimientos individuales. Se los puede administrar terapéuticamente, por ejemplo por vía oral o parenteral,
15. incorporando una dosis terapéutica en una forma de dosificación usual, como pastillas, cápsulas, elixiros, suspensiones, soluciones, etc. Se los puede administrar en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales, como por ejemplo almidón de maíz, estearato cálcico, carbonato magnésico, silicato cálcico, fosfato dicálcico, talco, lactosa,
20. etc. Además, se los puede administrar en presencia de amortiguadores o de agentes usados para ajustar a isotonicidad, y las formas de dosificación farmacéutica pueden, si se desea, someterse a los expedientes farmacéuticos usuales, como por
25. ejemplo la esterilización. Como se ha dicho antes, la dosis

317623



puede ajustarse a los requerimientos individuales.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Las temperaturas a menos que se indique otra cosa, están expresadas en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1

- Se sometieron a reflujo durante 3 horas, en 50 cc de xileno seco, en un baño de aceite, 2,1 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-6-isoquinolinol y 0,6 g de cianamida. Después del enfriamiento se decantó el xileno,
10. se disolvió el residuo en unos 30 cc de alcohol y se filtró para separar algún material no disuelto. El filtrado se diluyó cuidadosamente con éter hasta turbidez. Con el reposo se separaron despacio cristales que fueron apartados por filtración. La recristalización en alcohol/éter dio clorhidrato de
15. 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2(1H)-isoquinolincarboxamida, de punto de fusión 248°.

- El producto final así obtenido es útil como hipotensor y vasodilatador. Más particularmente, irroga un aumento en la circulación sanguínea vascular periférica con descenso
20. de la resistencia vascular periférica y sin ninguna inhibición importante del sistema autónomo periférico ni ningún efecto significativo de bloqueo sobre los lugares efectores adrenér.

317623



gicos. Se le administra preferentemente por vía parenteral, aunque puede administrarse también oralmente.

EJEMPLO 2

- En un baño de aceite, se sometieron a reflujo en
5. 50 cc de xileno, agitando y durante 2 horas, 4,2 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinol y 1,2 g de cianamida. Después del enfriamiento, se decantó el xileno de una capa de fondo viscosa. Con la recristalización de la capa de fondo en alcohol, se obtuvo clorhidrato
 10. de 3,4-dihidro-7-hidroxi-6-metoxi-2(1H)isoquinolincarboxamida, de punto de fusión 228°.

- El producto final así obtenido es útil como hipotensor y vasodilatador. Más particularmente, aporta un aumento de la circulación sanguínea vascular periférica, con
15. descenso de la resistencia vascular periférica y sin ninguna inhibición importante del sistema autónomo periférico ni ningún efecto significativo de bloqueo sobre los lugares efectores adrenérgicos. Se le administra preferentemente por vía parenteral, aunque puede administrarse también por vía
 20. oral.

317623



EJEMPLO 3

Se preparó una composición farmacéutica sólida de la manera siguiente:

- 25 g de clorhidrato de 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2(1H)-
5. iisoquinolin-carboxamida,
72 g de lactosa, secada por nebulización.
2 g de almidón de maiz y
1 g de estearato cálcico,
se combinaron a fondo en una mezcladora apropiada. El polvo se
10. comprimió en una máquina compresora de pastillas de gran rendimiento, para formar trociscos de unos 25 mm de diámetro y 6 mm de espesor. Se pasaron los trociscos por una máquina desmenuzadora apropiada y se obtuvo una granulación que se recomprimió en
15. una máquina compresora de pastillas para formar una pastilla de un peso medio de 100 mg.

EJEMPLO 4

Se preparó una composición farmacéutica sólida de la manera siguiente:

- 5 g de clorhidrato de 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-
20. -2(1H)-iisoquinolin-carboxamida,
163 g de lactosa y
37 g de almidón de maiz,

317623



- se mezclaron en una mezcladora apropiada. Se combinó luego la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. El polvo combinado se devolvió a la mezcladora, se añadieron 5 g de talco y se combinó a fondo. Luego se envasó la mezcla en
5. cápsulas de gelatina de cáscara dura que contenían cada una 210 mg de la mezcla.

EJEMPLO 5

- Se fundieron 10 g de Jacobs M y 1245 g de cera de carmuba, se mezclaron bien y se enfriaron hasta 45°. Se
10. añadieron 10 g de clorhidrato de 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2(1H)-isoquinolin-carboxamida, en forma de polvo fino sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios y se formaron supositorios de un peso individual de 1,3 g.

15. EJEMPLO 6

- Se envasaron en una ampolla 50 mg de un grado parenteral de clorhidrato de 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2(1H)-isoquinolin-carboxamida (exento de fibras). Se cerró la ampolla y se la esterilizó durante 2 horas a unos 120°. Inmediatamente antes del uso, se solubilizó el polvo con 5 cc de agua para inyección.
- 20.

= .. =

317623

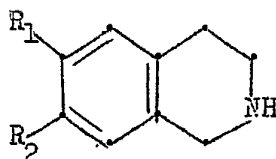
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial

5. nº 398.040 del 21 de Septiembre de 1964.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula

10.



II

15.

donde uno de los radicales R_1 y R_2 representa hidrógeno, alcoxi inferior o hidroxilo, mientras el otro representa hidroxilo, o una sal de adición de ácido en este compuesto, con un compuesto que cede el radical carboxamídico.

20.

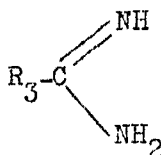
2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un



317623

derivado de tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con cianamida o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula

5.



III

10. donde R_3 se toma del grupo constituido por alquilmorcapto y alcoxi,

y, si se desea, en convertir una base resultante en una sal de adición de ácido o una sal de ácido resultante en la base o en otra sal de adición de ácido.

15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con cianamida, en presencia de un disolvente inerte no polar.



317623

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, en el que el disolvente inerte no polar es el tolueno o el xileno y la reacción se efectúa a la temperatura de reflujo.
5. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un derivado de tetrahydroisoquinolina de la fórmula II con una sal de adición de ácido de 2-alkilo inferior-2-isotiocourea.
10. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un derivado de tetrahydroisoquinolina de la fórmula II con una sal de adición de ácido de 2-alkilo inferior-2-pseudourea.
15. 7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa como material de partida 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxi-6-isoquinolinol.
8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa como material de partida 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-7-isoquinolinol.
20. 9. Un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

20 S



- 15 -

317623

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 Septiembre 1965

p. a. **JAIME ISERN**

p. p.